

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD ASOCIADA A LAS  
INFECCIONES POR VIRUS BK Y CITOMEGALOVIRUS EN  
PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS QUE RECIBIERON UN  
TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL MÉXICO DURANTE  
EL PERIODO DEL 2014 AL 2018”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del  
Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades  
Médicas para optar por el grado y título de Especialista  
en Medicina Interna.

LUIS ALONSO ÁLVAREZ ZUMBADO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

## DEDICATORIA

En primer lugar, a Dios, de quien se reciben los dones y las bendiciones para hacer realidad lo que en algún momento solo fueron sueños.

A mis padres, Donald y Lorena, de quienes he recibido desde que tengo memoria todo el amor y el apoyo para lograr mis metas, y me han acompañado en cada paso de mi vida.

A mi hermano Daniel, cómplice y amigo de toda la vida, y que ha sido partícipe de todos los momentos importantes.

A tía Mara (qdDg) y tía Norma, quienes creyeron en mí desde que era pequeño y han velado por mí todo ese tiempo.

A mis profesores de grado y posgrado, quienes tuvieron la paciencia de ser guías en este proceso de aprendizaje que nunca termina.

A mis colegas residentes, con quienes compartí las labores diarias y el conocimiento, así como los buenos y malos momentos de esta aventura que es la residencia.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.”

Dr. Daniel Murillo Castro  
Coordinador Nacional  
Posgrado de Medicina Interna

Dr. Stanley Grant Villegas  
Coordinador Local de Posgrado  
Hospital Dr. Rafael A. Calderón  
Guardia

Dr. José Acuña Feoli  
Coordinador Local de Posgrado  
Hospital San Juan de Dios

Dr. Julián Peña Varela  
Coordinador Local de Posgrado  
Hospital México

## TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria	ii
Hoja de Aprobación	iii
Tabla de Contenidos	iv
Resumen	v
Abstract	vi
Lista de Cuadros	vii
Lista de Tablas	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Abreviaturas	x
Capítulo 1. Introducción	1
Capítulo 2. Enfermedad Renal Crónica y Trasplante Renal	3
Capítulo 3. Citomegalovirus	7
Capítulo 4. Virus BK	11
Capítulo 5. Diseño del Estudio	15
Capítulo 6. Resultados	19
Capítulo 7. Discusión	29
Capítulo 8. Conclusiones y Recomendaciones	34
Bibliografía	37

## RESUMEN

**Antecedentes.** La enfermedad renal crónica es un padecimiento progresivo que en sus grados más avanzados requiere de terapia de sustitución, siendo el trasplante renal el procedimiento que más sobrevida y mejor calidad de vida otorga a quienes la padecen. El pilar fundamental para evitar el rechazo del órgano trasplantado es la inmunosupresión, pero esta conlleva efectos adversos importantes, como las infecciones. Sobresalen las infecciones virales, que son más frecuentes en los primeros meses tras el trasplante del órgano, y entre ellas se encuentran el Citomegalovirus (CMV) y el Virus BK (BKV). En Costa Rica hay pocos estudios respecto a la epidemiología de estas infecciones en este grupo de pacientes, y no se encontraron datos respecto a la mortalidad tras estas infecciones.

**Materiales y Métodos.** El presente es un estudio observacional retrospectivo, basado en revisión de expedientes clínicos de pacientes que recibieron un trasplante renal en el Hospital México entre los años 2014 y 2018 y a quienes se les encontró una infección por CMV y/o BKV en sangre. Se recabó información para establecer un perfil epidemiológico de los pacientes.

**Resultados.** La incidencia acumulada de infección por CMV fue de 18,52% en cinco años y la de infección por BKV fue de 6,02% en cinco años. La mortalidad ronda el 15% en ambos grupos. La muerte de individuos infectados por alguno de los dos virus se da antes de los 100 días tras el hallazgo de la carga viral positiva. En promedio, la infección por CMV se presenta a los 75 días, mientras que la infección por BKV tiene una media de 104 días. El promedio de carga viral por CMV al momento de su detección fue de 70739 copias/mL, y por BKV de 38431 copias/mL. Al menos un 46% de pacientes infectados por BKV y un 25% de individuos portadores de CMV presentan alteraciones en la biopsia renal, ya sea cambios compatibles con infección o rechazo.

**Conclusiones.** El estudio permitió establecer un perfil epidemiológico de los pacientes con trasplante renal que están infectados con los BKV y CMV, así como la mortalidad que alcanzan estos virus en dicha población. Se evidencia la necesidad de extender el estudio a otros centros de salud donde se practiquen los trasplantes renales, para generar una estadística nacional.

## ABSTRACT

**Background.** Chronic kidney disease is a progressive condition that eventually requires replacement therapy, with renal transplantation being the procedure that provides the most survival and best quality of life to those who suffer from it. Immunosuppression is the cornerstone to avoid rejection of the graft, but this entails significant adverse effects, such as infections. Viral infections are more frequent in the first months after organ transplantation, and among them are Cytomegalovirus (CMV) and BK Virus (BKV). In Costa Rica there are few studies regarding the epidemiology of these infections in this group of patients, and no data was found regarding mortality after these infections.

**Materials and methods.** This is a retrospective observational study, based on reviews of clinical records of patients who received a kidney transplant at Hospital Mexico between 2014 and 2018, and who were found to have active blood infection with CMV and/or BKV. Information was collected to establish an epidemiological profile of this patients.

**Results.** The cumulative incidence of CMV infection was 18.52% in five years and that of BKV infection was 6.02% in five years. Mortality is around 15% in both groups. The death of individuals infected by either virus occurs before 100 days after the finding of the positive viral load. On average, CMV infection occurs at 75 days, while BKV infection has an average of 104 days. The average viral load per CMV at the time of detection was 70739 copies/mL, and for BKV 38431 copies/mL. At least 46% of patients infected with BKV and 25% of individuals with CMV have alterations in renal biopsy, whether changes compatible with infection or rejection.

**Conclusions.** The study allowed to establish an epidemiological profile of patients with renal transplantation who are infected with BKV and/or CMV, as well as the mortality that these viruses reach in said population. There is evidence of the need to extend the study to other health centers where kidney transplants are performed, to generate a national statistic.

## LISTA DE CUADROS

<b>Cuadro 1.</b> Variables del Estudio.	17
<b>Cuadro 2.</b> Edad de los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.	20
<b>Cuadro 3.</b> Características clínicas de los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.	22
<b>Cuadro 4.</b> Tiempo entre el trasplante y la infección viral, en los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.	23
<b>Cuadro 5.</b> Carga viral de los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.	24
<b>Cuadro 6.</b> Resultados de estudios efectuadas a los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.	25
<b>Cuadro 7.</b> Resultados de pruebas de laboratorio efectuadas a los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.	27

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Dosis de medicamentos antivirales recomendados para profilaxis contra CMV de acuerdo con la TFG.	10
<b>Tabla 2.</b> Dosis de medicamentos antivirales recomendados para tratamiento contra CMV de acuerdo con la TFG.	10
<b>Tabla 3.</b> Tratamiento de la BKVN con modificación de la Inmunosupresión de mantenimiento.	14



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Drogas inmunosupresoras y sus sitios de acción en el modelo triseñal.	5
<b>Figura 2.</b> Distribución de la infección por Virus BK y CMV en los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.	19
<b>Figura 3.</b> Sobrevida de los pacientes recipientes de un injertorenal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.	28

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ALT: Alanina aminotransferasa

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

AST: Aspartato aminotransferasa

ATG: Globulina antitimocítica o Timoglobulina

BKV: Virus BK

BKVN: Nefropatía asociada al virus BK

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CMV: Citomegalovirus

CrCl: Aclaramiento de creatinina

Creat: Creatinina

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

ERC: Enfermedad renal crónica

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal

HLA: Antígeno leucocitario humano

IL-2: Interleucina 2

MAPK: Cinasa de la proteína activada por mitógeno

MMF: Micofenolato de mofetilo

NFκB: Factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

TFG: Tasa de filtración glomerular

TOR: Diana de rapamicina





UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, LUIS ALONSO ALVAREZ ZUMBADO, con cédula de identidad 1-1391-0174, en mi condición de autor del TFG titulado "ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD ASOCIADA A LAS INFECCIONES POR VIRUS BK Y CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS QUE RECIBIERON UN TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL MEXICO DURANTE EL PERIODO DEL 2014 AL 2018"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO \* ☐

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: LUIS ALONSO ALVAREZ ZUMBADO

Número de Carné: A70391 Número de cédula: 1-1391-0174

Correo Electrónico: LUISALONALVAREZ@HOTMAIL.COM

Fecha: 4 DE NOVIEMBRE DE 2019 Número de teléfono: 87 35 62 01

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): CARLOS RAMÍREZ VALVERDE

*Laaz7*

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.



## CAPÍTULO 1

### INTRODUCCIÓN

La ERC es un término general para algunas enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función del riñón con presentación clínica variable, en parte relacionada con la causa, severidad y tasa de progresión.<sup>1</sup> La prevalencia de todos los estadios de ERC en las diferentes regiones del mundo varía entre 7-12%. En algunos países latinoamericanos, cuando se evalúa, la prevalencia de ERC parece alcanzar 10-16%.<sup>2</sup>

Son muy pocos los estudios que se atreven a brindar una definición de “progresión rápida”<sup>1</sup>, lo que hace difícil predecir en cuánto tiempo la función renal no será capaz de sostenerse. Una vez que se alcanza el estadio terminal de la enfermedad, a menudo se necesita la terapia de reemplazo renal.<sup>2</sup> Las opciones actuales consisten en la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante renal. El trasplante de riñón es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna a la hora de proporcionar años de supervivencia con una elevada calidad de vida a pacientes con ERCT.<sup>3</sup>

Uno de los bemoles que presentan los trasplantes renales es la tendencia al rechazo. La terapia inmunosupresora ha reducido en forma importante la incidencia de rechazo agudo y ha mejorado la sobrevida del injerto, pero también se ha asociado a varias complicaciones postrasplante.<sup>4</sup>

Las enfermedades infecciosas constituyen la complicación postrasplante más común y la segunda causa de muerte más común con injerto funcional. Cualquier patógeno puede causar enfermedad en el trasplantado renal inmunocomprometido.<sup>4</sup> En este estudio se investigan dos de los agentes más frecuentes, el CMV y el BKV.

El CMV y el BKV son ubicuos y prevalentes en la población humana. Las reactivaciones de estos virus pueden ocurrir usualmente en pacientes

inmunocomprometidos, particularmente en receptores de trasplante de órgano sólido.<sup>5</sup> En estas personas, los efectos de la terapia inmunosupresora producen cambios en los cuadros clínicos respecto a las personas inmunocompetentes, con atenuación de los síntomas y signos y con modificación de la mortalidad.<sup>6</sup>

La infección por CMV generalmente aparece en los primeros 50 días post trasplante, pero se ha observado en los últimos años, el desarrollo de la misma después de los 100 días post trasplante.<sup>6</sup> En el caso del BKV, el 50% de los pacientes trasplantados renales que presentan viremia lo hacen en los dos primeros meses postrasplante y el 95%, en los dos primeros años.<sup>7</sup> Debido a la prontitud con que aparece la infección por el virus tras el trasplante, en el presente estudio se analizan las infecciones en el mediano plazo, es decir, los primeros 180 días post trasplante.

Con respecto a la epidemiología mundial de ambas infecciones en el trasplantado renal, se ha descrito una frecuencia de hasta 8% para CMV<sup>6</sup> y una incidencia de BKVN también del 8%<sup>8</sup>. No se encontraron estudios que describieran la mortalidad por alguna de las infecciones.

A nivel nacional no tenemos información con respecto a la incidencia del CMV en el paciente trasplantado renal. Hay una tesis de posgrado reciente que reporta una incidencia del 10,3% de nefritis intersticial por BKV<sup>9</sup>. No se cuentan con estudios relacionados con la mortalidad de estos pacientes.

La importancia del presente estudio radica en que se están describiendo por primera vez en nuestro país las características epidemiológicas de los pacientes trasplantados renales con CMV, BKV y una combinación de estos en un período relativamente más extenso.

## CAPÍTULO 2

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y TRASPLANTE RENAL

#### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC es un síndrome definido por alteraciones persistente en la estructura, función, o ambas, con implicaciones para la salud del individuo por más de 3 meses<sup>2,10</sup>. Una vez que se hace el diagnóstico de ERC, se debe determinar su estadio basado en la TFG, albuminuria y causa de la enfermedad.<sup>2</sup> El marcador de filtración más común es la creatinina, aunque para mayor precisión se puede agregar la cistatina C<sup>10</sup>.

El riñón se encuentra involucrado en varios procesos complejos importantes. Al caer el número de nefronas, el paciente experimenta disregulación de algunos sistemas orgánicos, como acidosis metabólica, anemia, enfermedad mineral ósea (asociada a trastornos hidroelectrolíticos), hipertensión arterial, hiperuricemia, dislipidemia y patología endocrinológica y cardiovascular.<sup>2</sup>

La clasificación a través de la TFG divide a la ERC en cinco estadios. La presentación clínica depende de la severidad del deterioro renal. Los pacientes en estadios tempranos (G1-G2) usualmente están asintomáticos, pero a partir de G3, los pacientes pueden experimentar debilidad.<sup>2</sup> La mayor parte de las personas que alcanzan un estadio terminal (G5) se tratan con hemodiálisis o diálisis peritoneal, con una supervivencia 13-60% menor que la población general.<sup>11</sup> La recomendación actual es que la diálisis se inicie cuando haya síntomas atribuibles al fallo del riñón, imposibilidad de controlar el volumen de líquido corporal o las cifras tensionales, deterioro nutricional refractario o alteraciones cognitivas<sup>1</sup>, sin especificar un estadio.

Aproximadamente un 56% de las personas con ERCT en diálisis están esperando un trasplante renal, pero como la demanda supera la disponibilidad, solo un 25% reciben un riñón, mientras que un 6% mueren a la espera de uno.<sup>11</sup> Las guías

recomiendan el trasplante cuando la TFG sea menor a 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y hay evidencia de ERC progresiva e irreversible en los últimos 6-12 meses.<sup>1</sup>

## TRASPLANTE RENAL

El primer trasplante de órganos exitoso fue el de riñón, realizado entre gemelos idénticos en la ciudad de Boston en 1954, hito que anunció el inicio de una nueva era para los pacientes con ERCT.<sup>3</sup>

Existen diferentes tipos de donadores. Estos pueden estar vivos o muertos. Los donadores vivos pueden estar relacionados o no con el receptor. En los donadores cadavéricos, la mayoría de riñones son de individuos declarados en muerte neurológica, pero recientemente se está admitiendo recolectar de pacientes en muerte circulatoria, en quienes se ha suspendido el soporte a pacientes sin muerte neurológica.<sup>12</sup> Tanto el donador vivo como el receptor deben pasar por un interrogatorio, pruebas de laboratorio y gabinete y una valoración multidisciplinaria para considerarlos aptos para el procedimiento.<sup>13</sup>

La técnica quirúrgica se describe a grandes rasgos a continuación:<sup>14</sup>

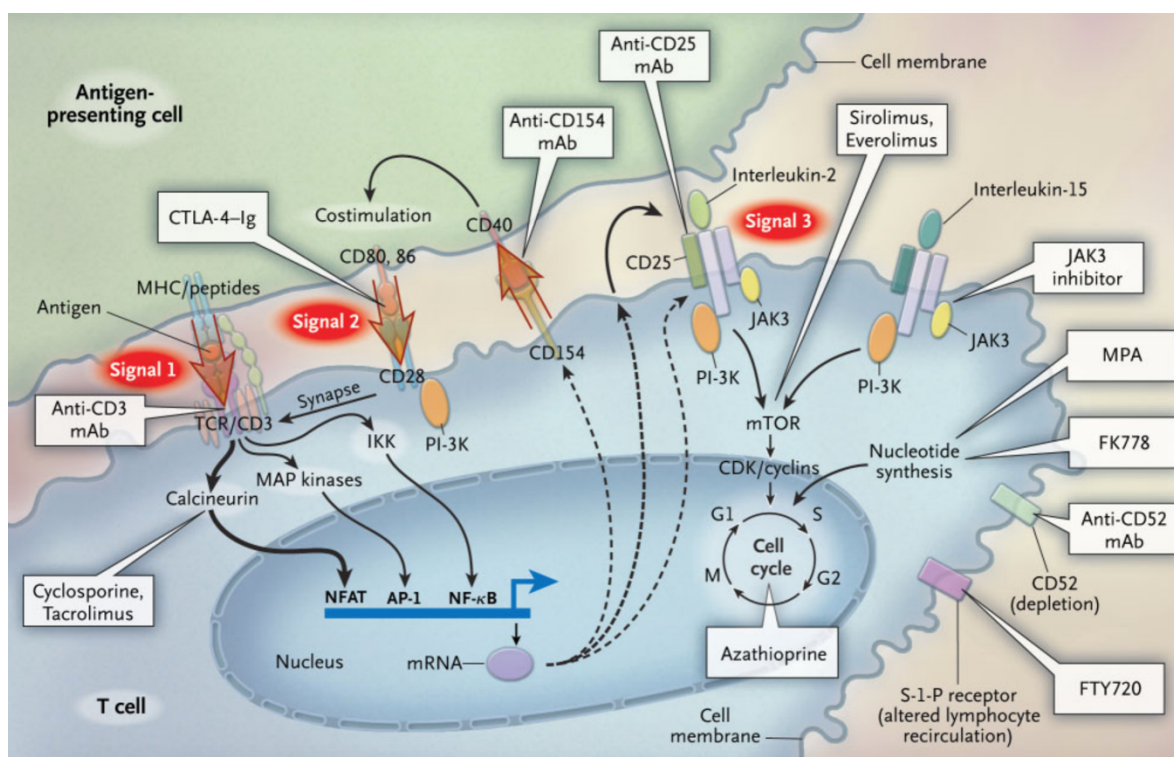
- Se realiza una incisión de Rutherford-Morison y se identifican los vasos que se separarán y los que participarán en el procedimiento.
- Se reparan la arteria y la vena renales en el injerto.
- Se realizan las anastomosis arterioarterial y venovenosa, usualmente a los vasos ilíacos externos. Posteriormente se retiran las prensas vasculares.
- Se anastomosa el uréter directamente a la vejiga y se cierra por planos.

Los medicamentos inmunosupresores son la clave para la función exitosa de un aloinjerto. Estos se pueden usar para inducción (inmunosupresión intensa en los primeros días tras el trasplante), mantenimiento o reversión de un rechazo establecido.<sup>15</sup>

Al momento del trasplante, los pacientes se tratan con terapia de inducción, ya sea un agente depletante de linfocitos T (ATG) o un inhibidor de la IL-2

(basiliximab), e inmediatamente se inicia la inmunosupresión de mantenimiento con múltiples fármacos, que se continúa por toda la vida del aloinjerto.<sup>12</sup>

La necesidad de una terapia inmunosupresora bi o tri asociada recomendada en guías clínicas<sup>16</sup> se explica con el modelo triseñal de la respuesta aloinmune (ver **figura 1**). La célula T se activa al contacto de un antígeno (que porta una célula dendrítica) con su CD3 (señal 1). La célula dendrítica también coestimula al unir su CD80 y CD86 con el CD28 del linfocito T. Estas dos señales activan tres vías señales de transducción: la del calcio-calcineurina, la de la MAPK y la del NFκB; estas tres finalmente activarán factores de transcripción para la expresión de otras moléculas, entre ellas IL-2. Esta última, con otras citocinas, activan la vía de TOR (señal 3), que desencadena la proliferación celular.



**Figura 1.** Drogas inmunosupresoras y sus sitios de acción en el modelo triseñal. (Tomado de *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.)



La recomendación en las guías es iniciar un inhibidor de calcineurina (principalmente tacrolimus) y un agente antiproliferativo (principalmente MMF, que inhibe la síntesis de purina), con o sin esteroide (que inhibe el NFκB).<sup>12,16</sup>

A pesar del gran avance que se produjo en la supervivencia del paciente y el injerto con la introducción de los inmunomoduladores (actualmente 95% y 90% al año posterior al trasplante, respectivamente), el mantener al sistema inmunológico con bajo perfil somete al paciente no solo a los efectos adversos de los medicamentos, también malignidades e infecciones. Entre estas últimas se puede ubicar las infecciones virales, como el CMV y el BKV, los cuales se abordarán en los capítulos subsecuentes.

## CAPÍTULO 3

### CITOMEGALOVIRUS

El CMV humano, también llamado herpesvirus humano 5, es un miembro de la familia Herpesviridae, un virus que tiene un ADN doble cadena y es capaz de causar una amplia gama de enfermedades en el ser humano.<sup>17</sup> En el hombre la infección aguda ocurre frecuentemente en etapas tempranas de la vida en países en vías de desarrollo y en estas zonas cerca del 100% de los adultos han estado en contacto con el virus, demostrado por las altas tasas de seroprevalencia observadas.<sup>6</sup>

La transmisión ocurre por exposición fluidos corporales, incluyendo saliva, sangre, lágrimas y semen, o por un tejido u órgano trasplantado. Las principales rutas de transmisión son el contacto con niños y el contacto íntimo. La infección inicial ocurre en las células epiteliales de la mucosa y la diseminación viral se da a través de monocitos infectados.<sup>17</sup> En el huésped inmunocompetente, la infección inicial generalmente es asintomática. La enfermedad causada por CMV posterior al trasplante se produce debido a la transmisión desde el órgano trasplantado, por la reactivación de la infección latente, o después de una infección primaria en pacientes trasplantados seronegativos.<sup>18</sup>

Una vez invadido el cuerpo, el CMV puede mostrarse como una infección o una enfermedad. La infección es solo la detección de antígenos virales en cualquier fluido o tejido. La enfermedad (definida como evidencia de infección con síntomas atribuidos a ella) puede presentarse como un síndrome viral (la presencia de signos y síntomas de la enfermedad y la confirmación de la replicación viral en la sangre periférica) o una enfermedad invasiva (la presencia de síntomas específicos en un órgano diana y hallazgos histológicos que demuestren el efecto citopático del virus en el tejido).<sup>19</sup> Los órganos que puede invadir con mayor frecuencia son el aparato respiratorio (como una neumonía), el tracto gastrointestinal (esofagitis, gastritis,

enterocolitis), hígado (hepatitis), sistema nervioso central (encefalitis, ventriculitis), retina (retinitis); luego otros órganos (nefritis, miocarditis, pancreatitis).<sup>18</sup>

De todos los descritos, el cuadro clínico más común en el huésped trasplantado (y solo en ellos se debe usar esta definición) es el síndrome viral, caracterizado detección del virus en el cuerpo y al menos dos de los siguientes: fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  por al menos dos días, malestar o fatiga, leucopenia (al menos dos muestras separadas por 24 horas)  $< 3500$  leucocitos/mL o disminución de  $> 20\%$  del valor inicial, neutropenia (al menos dos muestras separadas por 24 horas)  $< 1500$  leucocitos/mL o disminución de  $> 20\%$  del valor inicial,  $\geq 5\%$  de linfocitos atípicos, trombocitopenia  $< 100000$  plaquetas/mL o disminución de  $> 20\%$  del valor inicial o elevación de enzimas hepáticas a más del doble del límite superior.<sup>19</sup> Estos signos aparecen entre la tercera y la cuarta semana, con un pico entre la sexta y la decimosexta semana, y se vuelven raras después del sexto mes.<sup>18</sup>

En cuanto a la epidemiología, la frecuencia de infección por CMV en trasplantados renales puede estar entre  $8\%^6$  y  $32\%^{18}$ . La infección por CMV generalmente aparece entre los primeros 30 y 90 días postrasplante y es rara después de 180 días.<sup>18</sup>

Hay cuatro métodos utilizados para diagnosticar la infección por CMV<sup>18</sup>:

- Serologías: Útiles para determinar el estado previo al trasplante, pues los receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo desarrollan la enfermedad con mayor frecuencia y es más agresiva. Sin embargo, después del trasplante, el valor de estas es limitado, y no tienen valor en el diagnóstico de la enfermedad o infección activas.
- Antigenemia pp65: Detecta rápidamente el CMV fagocitado por los leucocitos en sangre periférica, a través de anticuerpos monoclonales contra la proteína pp65, propia del CMV. Se expresa como una relación entre los leucocitos infectados con respecto al total de leucocitos. Es

muy específica y comparable a la PCR cuantitativa, pero pierde poder ante leucopenia.

- Cuantificación de PCR: Principal alternativa para encontrar replicación viral y toma de decisiones sobre el uso de tratamiento preventivo. Cargas virales altas correlacionan con un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad.
- El análisis de una biopsia del tejido afectado es útil en el diagnóstico de enfermedad invasiva, tanto en función de la presencia de inclusión viral intracelular como en la detección de antígenos de CMV por inmunohistoquímica o hibridación de ADN, junto con una respuesta inflamatoria.

En cuanto a la administración de medicamentos, hay tres enfoques que deben conocerse<sup>20</sup>:

1. Profilaxis: Se administra antivirales a todos los pacientes o a pacientes con alto riesgo de replicación viral por un tiempo tras el trasplante (usualmente 3-6 meses). La regla es usarlo en receptores seronegativos que reciben un riñón de un seropositivo y en quienes se usó timoglobulina como inductor o para tratamiento de rechazo.
2. Tratamiento preventivo: Se brinda ante un diagnóstico de replicación viral, antes de desarrollar la enfermedad; este diagnóstico se logra con monitoreo de cargas virales. No hay un valor definido para el inicio de antivirales.
3. Tratamiento curativo: Indicado en el síndrome viral, en presencia de enfermedad por CMV y cuando el daño a tejidos y órganos se documenta mediante cambios histológicos e inmunohistoquímicos.

El fármaco estándar de oro es el ganciclovir intravenoso. Es la opción para infecciones graves, pero para infecciones leves a moderadas es posible usar el

tratamiento con valganciclovir. El aciclovir y el valaciclovir no están indicados para el tratamiento. El foscarnet es una opción alternativa para el CMV resistente a ganciclovir, aunque los efectos secundarios frecuentes, y principalmente la nefrotoxicidad, limitan su uso.<sup>18</sup> Las dosis de los fármacos en profilaxis y en tratamiento se observan en las **tablas 1 y 2**.

La duración recomendada del tratamiento está determinada por el monitoreo semanal de las cargas virales de CMV; el tratamiento debe ser continuo hasta que se logre la erradicación viral en uno o dos ensayos después de un mínimo de dos semanas.<sup>18</sup>

**Tabla 1.** Dosis de medicamentos antivirales recomendados para profilaxis contra CMV de acuerdo con la TFG. (Tomada de *Clinics* 2015;70(7):515-523)

Drug	Creatinine clearance				
	> 60 mL/min	40–60 mL/min	25–40 mL/min	10–25 mL/min	< 10 mL/min dialysis
Intravenous ganciclovir	5 mg/kg/day	2.5 mg/kg/day	1.25 mg/kg/day	1.5-1.25 mg/kg/day three times per week	1.5-1.25 mg/kg/day after dialysis
Oral valacyclovir*	2 g four times per day	2 g three times per day	1.5 g three times per day	1.5 g twice per day	1.5 g/day
Oral valganciclovir**	900 mg/day***	450 mg/day	450 mg 48/48 h	450 mg 2 times per week	not recommended****

**Tabla 2.** Dosis de medicamentos antivirales recomendados para tratamiento contra el CMV de acuerdo con la TFG. (Tomada de *Clinics* 2015;70(7):515-523)

Drug	Creatinine clearance				
	> 60 mL/min	40–60 mL/min	25–40 mL/min	10–25 mL/min	< 10 mL/min dialysis
intravenous ganciclovir	5 mg/kg twice per day	2.5 mg/kg twice per day	2.5 mg/kg/day	1.25 mg/kg/day	1.25 mg/kg after dialysis
oral valganciclovir*	900 mg twice per day	450 mg twice per day	450 mg/day	450 mg every other day	not recommended**

## CAPÍTULO 4

### VIRUS BK

La infección por el BKV es una de las infecciones oportunistas que causa mayor morbilidad en los receptores de trasplante renal<sup>21</sup> y juega un papel importante en la disfunción y pérdida del aloinjerto en los receptores de trasplante renal.<sup>5</sup>

El descubrimiento de los primeros polyomavirus humanos fue en 1971 independientemente uno del otro; uno fue BKV aislado de una muestra de orina de un paciente trasplantado renal con estenosis ureteral y el otro fue el virus JC aislado del tejido cerebral de un paciente con leucoencefalopatía multifocal progresiva, ambos con el nombre de las iniciales de los pacientes.<sup>8,21,22</sup>

La infección por BKV se adquiere desde temprano en la infancia. No se sabe con certeza cuál es la forma de transmisión del virus; usualmente se produce principalmente a través del contacto cercano, aunque también se cree que puede transmitirse por exposición a superficies contaminadas, comida o agua<sup>7</sup>. La infección primaria ocurre principalmente en la infancia y es asintomática o mínimamente sintomática<sup>22</sup>; puede cursar con síntomas respiratorios<sup>7</sup>. La viruria (expulsión de copias del virus a través de la orina) se puede observar tanto en sujetos sanos como en pacientes inmunodeprimidos sin que signifique actividad.<sup>22</sup>

Después de la infección primaria en la infancia, el BKV se vuelve latente en las células epiteliales tubulares del tracto urogenital. Afecta principalmente las células epiteliales de los conductos colectores, el epitelio tubular de los cálices renales y la pelvis renal.<sup>22</sup> Ante la inmunosupresión, el BKV puede reactivarse en las células epiteliales tubulares renales, lo que puede causar necrosis y destrucción, haciendo patente la membrana basal y causando que el líquido de los túbulos se acumule en el intersticio, causando gradualmente fibrosis intersticial y atrofia tubular.<sup>7</sup> Hasta el 80%

de los pacientes con trasplante renal tienen viruria BK y un progreso del 5-10% a la BKVN.<sup>22</sup>

El uso de nuevos agentes inmunosupresores potentes, como MMF o tacrolimus, recientemente se han implicado en aparición de la infección. Sin embargo, se observa con la mayoría de los otros agentes inmunosupresores, como la ciclosporina, el sirolimus, la ATG y el tratamiento antirechazo.<sup>7</sup> de manera que se cree que en el avance de viremia a BKVN tiene más peso el grado de inmunosupresión que los fármacos usados para lograrla.<sup>22</sup> Los factores de riesgo reportados para la infección por BKV incluyen mayor intensidad de inmunosupresión, lesión tubular previa por rechazo o fármacos, lesión quirúrgica, isquemia caliente, lesión por reperfusión durante la implantación del injerto, desacoples de HLA más altos y seronegatividad del receptor; además, la edad avanzada, la raza blanca, el sexo masculino, la diabetes, la falta de HLA-C7 y el trasplante de donante fallecido.<sup>22</sup>

Se cree que una combinación de factores desempeña un papel patógeno. La inmunidad mediada por células podría ser importante ya que los niveles bajos de linfocitos T secretores de interferón gamma específicos para el BKV se correlacionan con niveles más altos de viremia BK y BKVN.<sup>22</sup> La inmunidad humoral es menos importante ya que la seropositividad no es protectora y los receptores de donantes con títulos de anticuerpos más altos tienen más probabilidades de tener reactivación por BKV, lo que indica el origen del virus del donante<sup>8,22</sup>. Además, los altos niveles de anticuerpos en pacientes con BKVN se correlacionan con altos niveles de viremia y bajas respuestas de células T positivas para CD8.<sup>8</sup>

La enfermedad pasa por tres etapas progresivas, el ADN viral se puede ver primero en la orina, luego en el plasma y, por último, en el riñón. La progresión de viruria a viremia ocurre en 10 a 15% de los pacientes con trasplante de riñón, y la viremia sostenida es un presagio de la nefritis intersticial.<sup>22</sup>

Se sospecha BKVN con signos que sugieren nefritis intersticial. Por lo general, se presenta entre 10 y 13 meses después del trasplante y las tasas de fracaso del

injerto pueden ser tan altas como 50-80%, según el grado de inflamación y fibrosis observada en la biopsia.<sup>22</sup>

Un diagnóstico de BKVN requiere una biopsia, pero puede ser sugerido o apoyado por la detección de la replicación viral en la orina o la sangre. La orina de los pacientes con BKVN puede mostrar "células señuelo" que son células epiteliales tubulares renales infectadas con cuerpos de inclusión basófilos intranucleares observados en la tinción de Papanicolaou.<sup>7</sup> Las células señuelo tienen una sensibilidad del 100% pero un valor predictivo positivo de solo el 20%. La replicación viral de BK se puede documentar mediante la PCR del ADN viral de BK en orina o en sangre o mediante ARNm-PCR en orina.<sup>22</sup> La detección de anticuerpos contra el virus BK no es útil y no se utiliza el cultivo viral, aunque se puede utilizar pretrasplante para saber si el paciente seronegativo recibirá un riñón de un sujeto seropositivo, que se asocia a riesgo aumentado de viremia.<sup>7</sup>

Las guías actuales recomiendan monitorizar con PCR por BKV mensualmente los primeros tres a seis meses o si se eleva la creatinina sin una explicación.<sup>16</sup> Si se llega a los umbrales en las pruebas confirmatorias, se debe considerar la biopsia de aloinjerto en ausencia de evidencia de disfunción renal. La tinción positiva para SV40 es patognomónica para BKVN.<sup>4,22</sup>

Si la carga viral es positiva con más de 10000 copias/mL, se recomienda reducir los medicamentos inmunosupresores como primera línea de tratamiento, ya que a estos niveles hay un 93% de especificidad de presencia de BKVN.<sup>16</sup> No hay guías fijas para la reducción de la inmunosupresión. La suspensión inmediata del antimetabolito tras la detección de la viremia por BKV es una estrategia preventiva segura y eficaz para evitar la progresión de la viremia hacia nefropatía clínica sin aumentar los riesgos de rechazo agudo. La terapia auxiliar con agentes antivirales no está clara. Se han usado medicamentos con actividad in vitro contra el BKV, como el cidofovir, la leflunomida o las quinolonas, en combinación con la reducción de la inmunosupresión, pero no hay datos fehacientes que confirmen su efectividad.<sup>1</sup> En la



**tabla 3** se describen las posibles modificaciones de tratamiento inmunosupresor que se han practicado.

El tratamiento ante complicaciones propias del virus es meramente de sostén. Si hay sangrado de vejiga, se recomienda otros tratamientos de sostén con hiperhidratación, diuresis forzada, irrigación de la vejiga y transfusión. Si la hematuria es grave y con coágulos, podría ser necesaria la cistoscopia, la extracción del coágulo y la cauterización de la fuente.<sup>22</sup>

**Tabla 3.** Tratamiento de la BKVN con modificación de la inmunosupresión de mantenimiento. (Tomado de *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1-S157)

Switching	Decreasing	Discontinuing
Tacrolimus→CsA (trough levels 100–150 ng/mL) (B-III)	Tacrolimus (trough levels < 6 ng/mL) (B-III)	Tacrolimus or MMF (maintain or switch to dual-drug therapy):
MMF→azathioprine (dosing ≤100 mg/day) (B-III)	MMF dosing ≤1 g/day (B-III)	CsA/prednisone (B-III)
Tacrolimus→sirolimus (trough levels <6 ng/mL) (C-III)	CsA (trough levels 100–150 ng/mL) (B-III)	Tacrolimus/prednisone (B-III)
MMF→sirolimus (trough levels <6 ng/mL) (C-III)		Sirolimus/prednisone (C-III)
MMF→leflunomide (C-III)		MMF/prednisone (C-III)

BKV, BK polyoma virus; CsA, cyclosporine A; MMF, mycophenolate mofetil.

B-III, 'moderate evidence to support a recommendation for use' based on 'evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.' Likely equivalent to a 2D recommendation.

C-III, 'poor evidence to support a recommendation' based on 'evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.' Likely equivalent to a 2D recommendation.

## CAPÍTULO 5

### DISEÑO DEL ESTUDIO

#### PROPÓSITO DEL ESTUDIO

- **Objetivo general:** Describir la mortalidad en los pacientes con infección por BKV o CMV trasplantados renales a mediano plazo (30 días a seis meses de infección)
- **Objetivos específicos:**
  - Describir las características clínicas y epidemiológicas de la población del estudio.
  - Determinar la mortalidad y la incidencia de enfermedad clínica por CMV y BKV en pacientes trasplantados renales mayores de 18 años en el Hospital México entre los años 2014 y 2018.
  - Establecer cuál es el valor promedio de la carga viral por BKV y CMV en los pacientes fallecidos y sobrevivientes.

#### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- El estudio reclutará a todos los pacientes trasplantados renales que hayan presentado una infección por BKV o CMV en el periodo comprendido entre el 2014 y el 2018.
- Criterios de inclusión de los participantes:
  - Rango de edad: Pacientes mayores de 18 años
  - Género y etnia: Indistintos
  - Pruebas de laboratorio y gabinete: Deben tener carga viral positiva por BKV o CMV en el período evaluado en el estudio.
  - Otros: Pacientes que hayan recibido un trasplante renal en el Hospital México entre el 2014 y el 2018.

- Criterios de Exclusión: Pacientes cuyo expediente se haya extraviado o se encuentre incompleto.

## DISEÑO Y PROCEDIMIENTOS

El presente es un estudio observacional descriptivo retrospectivo.

Inicialmente se formuló el proyecto en conjunto con el Director de Tesis, para luego ser planteado ante el Comité Ético Científico del Hospital México. Una vez que el protocolo de investigación fue aprobado por este comité (se asignó el código P-CECHM-00006-2019), se procedió con el inicio de la recopilación de datos.

Para definir la población del estudio, el primer paso consistió en solicitar al Servicio de Nefrología del Hospital México una lista de los pacientes que recibieron un trasplante renal entre los años 2014 y 2018. En ese intervalo, el primer procedimiento se realizó el 08/01/2014 y el último el 22/12/2018. A lo largo de ese período se registran 216 trasplantes de riñón.

Posteriormente, de esta lista se debía ubicar cuántos trasplantados renales presentaron la infección por CMV o BKV en los primeros seis meses posteriores al procedimiento. Para lograrlo se consultó al Labcore (página web interna de laboratorio que utiliza la CCSS en la mayoría de los centros de salud) del Hospital México, y se hizo una búsqueda de cargas virales por identificación del paciente. Se descartó a quienes nunca presentaron cargas virales positivas o que se detectaron positivas hasta después de los seis meses. En total se logran reclutar 55 pacientes.

Se procedió entonces a la revisión de los datos que se decidieron analizar en el protocolo. Se solicitaron expedientes anteriores al Archivo del Hospital México y se buscaron resultados de laboratorio en LabCore. En caso de no tener toda la información de estos dos medios, se accedió al EDUS (expediente digital de la CCSS) y se solicitó acceso al archivo de biopsias del Servicio de Patología del Hospital México. Aún con todas estas medidas, fue imposible recuperar información crucial de seis

personas, por lo que se excluyeron del estudio y el estudio al final se realiza con la información de 49 pacientes.

Una vez completada la tabla de información, esta se entrega al estadístico para su síntesis y análisis, de la que se logran obtener seis cuadros y dos figuras (gráficos).

## VARIABLES DEL ESTUDIO

**Cuadro 1.** Variables del Estudio

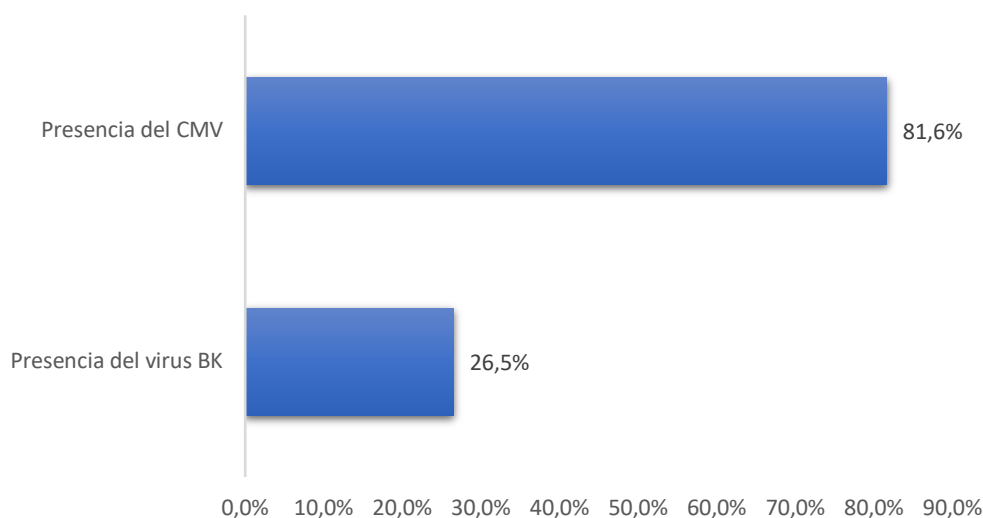
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
Edad	Edad cumplida al momento del trasplante. Se registra fecha de nacimiento.
Género	Masculino o femenino, según expediente.
Tiempo entre trasplante e infección	Se registra fecha del trasplante y fecha del estudio molecular positivo.
Uso de micofenolato mofetilo	Medicamento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto.
Uso de Tacrolimus	Medicamento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto.
Uso de Ciclosporina A	Medicamento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto.
Uso de prednisona	Medicamento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto.
Uso de timoglobulina	Medicamento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto.
Uso de metilprednisolona en pulsos	Medicamento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto.
Diabetes mellitus	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Hipertensión arterial	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Enfermedad pulmonar intersticial	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Enfermedades pulmonares obstructivas	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Hepatopatía crónica evolucionada	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Insuficiencia cardíaca	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Cardiopatía isquémica	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Cardiopatía valvular	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Neoplasia maligna	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Hipertiroidismo	Que el paciente tenga registrado en el expediente.

Hipotiroidismo	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Evento cerebrovascular isquémico	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Evento cerebrovascular hemorrágico	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Epilepsia	Que el paciente tenga registrado en el expediente.
Conteo de leucocitos	Hemograma más reciente tras el diagnóstico
Número absoluto de neutrófilos	Hemograma más reciente tras el diagnóstico
Número absoluto de linfocitos	Hemograma más reciente tras el diagnóstico
Número absoluto de CD4	Citometría de flujo más reciente tras el diagnóstico
Número absoluto de CD8	Citometría de flujo más reciente tras el diagnóstico
Estudio de medula ósea	Hallazgos compatibles con infección viral
ALT	Prueba de función hepática más reciente tras el diagnóstico
AST	Prueba de función hepática más reciente tras el diagnóstico
Biopsia Hepática	Hallazgos compatibles con infección viral
Creatinina	Prueba de función renal más reciente tras el diagnóstico
Aclaramiento de creatinina	Orina de 24 horas u orina de 2 horas más reciente tras el diagnóstico
Ultrasonido Doppler renal	Presencia de rechazo de injerto
Biopsia Renal	Deterioro de la función renal.
Frotis de heces	Presencia de diarrea inflamatoria
Colonoscopia	Hallazgos compatibles con infección viral
Presencia de BKV	Prueba molecular positiva.
Presencia de CMV	Prueba molecular positiva.
Carga viral de BKV	Documentada por el laboratorio de biología molecular del Hospital México, la más reciente tras el diagnóstico
Carga viral de CMV	Documentada por el laboratorio de biología molecular del Hospital México, la más reciente tras el diagnóstico
Mortalidad	Tiempo desde el diagnóstico. Se registra fecha de defunción.

## CAPÍTULO 6

### RESULTADOS

Finalmente se lograron recabar datos de 49 pacientes en total, de 216 pacientes que recibieron un trasplante renal entre el año 2014 y el año 2018. De ellos, como se aprecia en la **figura 2**, 40 pacientes presentaron carga viral positiva por CMV (el valor más bajo en el laboratorio de biología molecular del Hospital México es 60 copias/ml), el cual corresponde a un 81,6% de los pacientes incluidos en el estudio. Por otra parte, 13 pacientes mostraron una carga viral positiva por BKV (el valor más bajo en el laboratorio de biología molecular del Hospital México es 195 copias/ml), correspondiente al 26,5% del total de pacientes participantes en el estudio. Un total de 4 pacientes presentaron tanto el CMV como el BKV; esto explica que no coincidan el total de pacientes en el estudio y la sumatoria de pacientes con cada virus.



**Figura 2.** Distribución de la infección por BKV y CMV en los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.

Con respecto a las edades a la fecha del trasplante de los individuos participantes (**cuadro 2**) se infiere que estas son muy similares entre los grupos de estudio. En el grupo de BKV, las edades oscilan entre los 18 y 63 años, para un promedio de 42 años. En el grupo de CMV, las personas tuvieron entre 19 y 69 años; el promedio de edad fue 42,5 años. La desviación estándar también se mantuvo muy similar: 14,9 para el grupo de pacientes con BKV y 13,5 en el conjunto de individuos con CMV. De igual manera, las edades en los diferentes cuartiles son similares: en el primer cuartil las edades para los grupos de BKV y CMV, respectivamente, 29 años y 30,3 años; para el segundo cuartil, 43 y 48 años respectivamente; y en el tercer cuartil, 54 años y 52,8 años, respectivamente. El total general tiende a ser semejante a ambos grupos.

**Cuadro 2.** Edad de los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o Citomegalovirus, entre los años 2014 y 2018.

Medida	BKV	CMV	Total General
N	13	40	49
Media	42,0	42,5	42,2
Desviación estándar	14,9	13,5	13,7
Mínimo	18,0	19,0	18,0
Máximo	63,0	69,0	69,0
P25	29,0	30,3	30,0
P50	48,0	43,0	43,0
P75	54,0	52,8	52,5

A continuación, en el **cuadro 3**, se presentan las características clínicas de los pacientes que se incluyeron en el estudio.

A la hora de analizar el género de los participantes, debe tomarse en cuenta a grosso modo que hay más del doble de pacientes masculinos infectados con al menos uno de los virus con respecto a las pacientes femeninas (respectivamente, 33 varones (67,3% del total de participantes) y 16 mujeres (32,7% del total)). Ahora bien, la

tendencia es diferente al analizar cada grupo. En los pacientes portadores de CMV, el 60% son varones y el 40% son mujeres; la relación hombre:mujer es 3:2. Por su parte, 11 de los 13 pacientes portadores de BKV son varones (84,6%), mientras que solo 2 eran mujeres (15,4%).

En cuanto al uso de medicamentos, se observa que la combinación de inmunosupresores predilecta en general en ambos grupos consiste en tacrolimus (93,9%), MMF (93,9%) y prednisona (intercambiable con prednisolona en la CCSS) (100%). Se omitieron del **cuadro 2** los medicamentos que no se utilizaron en ningún paciente, como lo son los bolos de metilprednisolona y la timoglobulina. No obstante, debe hacerse hincapié en que en la gran mayoría de pacientes se utiliza la timoglobulina como inductor de inmunosupresión el día del trasplante, pero se discontinúa tras el inicio de los otros inmunosupresores.

En relación con las comorbilidades presentes, el cuadro refleja aquellas patologías que estuvieron presentes en los pacientes. No se incluyeron las enfermedades que no estaban presentes en estos pacientes a la hora del trasplante (enfermedad pulmonar intersticial u obstructiva, cardiopatía valvular, eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos y epilepsia). La patología más frecuente fue la hipertensión arterial (a nivel del total de pacientes reclutados, 63,3%), seguida por la diabetes mellitus (el promedio de todos los participantes 12,2%) y la cardiopatía isquémica en tercer lugar (total de tres casos en el grupo de CMV). El resto de patologías (HCE, insuficiencia cardíaca, neoplasia maligna (GIST del estómago), hipotiroidismo e hipertiroidismo) solo aparece una vez entre los 49 pacientes enrolados.

Fallecieron 2 de 13 pacientes (15,4%) en el grupo de pacientes con BKV y 6 de 40 individuos (15%) del grupo de CMV.



**Cuadro 3.** Características clínicas de los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.

Variable	Virus BK (n=13)	%	CMV (n=40)	%	Total (n=49)	%
<b>Género</b>						
Masculino	11	84,6%	24	60,0%	33	67,3%
Femenino	2	15,4%	16	40,0%	16	32,7%
<b>Uso de medicamentos</b>						
Ciclosporina A	3	23,1%	2	5,0%	3	6,1%
MMF	12	92,3%	38	95,0%	46	93,9%
Tacrolimus	10	76,9%	38	95,0%	46	93,9%
Prednisona	13	100,0%	40	100,0%	49	100,0%
<b>Comorbilidades</b>						
HCE	1	7,7%	0	0,0%	1	2,0%
Insuficiencia cardíaca	0	0,0%	1	2,5%	1	2,0%
Neoplasia maligna	0	0,0%	1	2,5%	1	2,0%
Hipotiroidismo	0	0,0%	1	2,5%	1	2,0%
Hipertiroidismo	0	0,0%	1	2,5%	1	2,0%
Cardiopatía isquémica	0	0,0%	3	7,5%	3	6,1%
Diabetes mellitus	1	7,7%	5	12,5%	6	12,2%
Hipertensión arterial	7	53,8%	26	65,0%	31	63,3%
<b>Mortalidad</b>						
Vivo	11	84,6%	34	85,0%	42	85,7%
Fallecido	2	15,4%	6	15,0%	7	14,3%

En relación con la cantidad de días posterior al trasplante en que se encontró la carga viral positiva (**cuadro 4**), se encuentran algunas diferencias entre los grupos. Cabe mencionar que los cuatro individuos que presentaron positividad por ambos virus lo hicieron al mismo tiempo. La media de días en que los pacientes con BKV presentaron la positividad de carga viral fue de 104, mientras que en el grupo con carga viral positiva por CMV fue de 75,7 días. En el grupo de pacientes con BKV, el caso más temprano fue a los 12 días post trasplante, y el más tardío a los 159 días. En el caso de los participantes portadores de CMV, el caso más temprano fue tan solo

dos días post trasplante, y el más tardío a los 175 días. En cuanto a los cuartiles, el 25% de los pacientes con BKV presentaron la carga viral positiva a los 66 días, mientras que el 25% de los pacientes con CMV estaban positivos a los 32,5 días. La mitad de los pacientes con BKV estaban diagnosticados a los 113 días, mientras que la mitad de los pacientes con CMV presentaban positividad de cargas virales a los 52,5 días. Finalmente, el 75% de pacientes con BKV estaban positivos a los 144 días, en tanto que esta proporción de los pacientes con CMV ya presentaban la infección a los 130 días.

**Cuadro 4.** Tiempo entre el trasplante y la infección viral, en los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.

Medida	Virus BK	CMV	Total General
N	13	40	49
Media	104,0	75,7	80,4
Desviación estándar	46,0	54,5	53,8
Mínimo	12,0	2,0	2,0
Máximo	159,0	175,0	175,0
P25	66,0	32,5	37,5
P50	113,0	52,5	62,0
P75	144,5	130,5	137,5

Las cargas virales iniciales de los pacientes son de los datos con mayor variabilidad (**cuadro 5**). La menor carga viral en sangre para los pacientes con BKV fue de 224 copias/mL, y la mayor de hasta 134 819 copias/mL. No se tomaron en cuenta la cantidad de copias por volumen urinario. En cuanto a los pacientes con CMV, el mínimo de copias encontrado al inicio de alguno fue de 84 copias/mL, y el máximo de 1856764. La media de cargas virales por BKV y CMV, respectivamente, fue de 38341 copias/mL y 70793 copias/mL, y las desviaciones estándar fueron de 53960 copias/mL y 298407 copias/mL. En cuanto a los cuartiles, para las cargas virales por BKV, el primero corta en 541 copias/mL, el segundo en 5385 copias/mL y el tercero en 81386

copas/ml; y para el grupo de pacientes con cargas virales por CMV, el primer cuartil cierra con 194 copias/mL, el segundo en 593 copias/mL y el tercero con 7008 copias/mL. Para cerrar este cuadro, es importante indicar que no se tomaron en cuenta en el presente estudio las cargas virales subsecuentes.

**Cuadro 5.** Carga viral de los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.

Medida	Carga viral de BKV	Carga viral de CMV
N	13	40
Media	38.341	70.739
Desviación estándar	53.960	298.407
Mínimo	224	84
Máximo	134.819	1.856.764
P25	541	194
P50	5.385	593
P75	81.386	7.008

En relación con los estudios de gabinete, se muestran en el **cuadro 6** los que tuvieron relevancia entre los pacientes. Se buscaron otros estudios, tales como médula ósea, biopsia hepática y colonoscopia, sin embargo se omitían en el abordaje del paciente y en los pocos que se realizaron, no tenían hallazgos relacionados con las infecciones abordadas aquí.

De los 11 pacientes con BKV, solo tres presentaron datos de rechazo del injerto. En el grupo de pacientes con CMV, 9 de los 40 pacientes presentaban esta característica. Porcentualmente la presencia de rechazo es similar en ambos grupos, rondando el 22,4% en el total de los individuos en el estudio. En este caso la ausencia corresponde a que no hubo ultrasonido reportado o el resultado fue negativo.

La biopsia renal muestra algunas diferencias. Entre los pacientes con BKV, alrededor de 23,1% muestran datos de rechazo y un porcentaje similar tienen datos compatibles con BKVN. En el grupo de individuos con CMV, un 17,5% de riñones

trasplantados presentan rechazo y apenas un 7,5% tiene datos de infección por CMV. El resto de pacientes no tienen biopsia reportada, o la biopsia no muestra datos de rechazo o infección.

En cuanto al frotis de heces, un 7,7% de los pacientes con BKV y un 12,5% de los sujetos con CMV muestran diarrea inflamatoria. Los demás pacientes no tienen frotis de heces registrado o tienen un frotis no inflamatorio.

**Cuadro 6.** Resultados de estudios efectuados a los individuos  
recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o  
CMV, entre los años 2014 y 2018.

<b>Estudio</b>	<b>BKV (n=13)</b>	<b>%</b>	<b>CMV (n=40)</b>	<b>%</b>	<b>Cantidad (n=49)</b>	<b>%</b>
<b>US doppler renal (presencia de rechazo de injerto)</b>						
Ausencia	10	76,9%	31	77,5%	38	77,6%
Presencia	3	23,1%	9	22,5%	11	22,4%
<b>Biopsia renal (cambios compatibles con la infección)</b>						
Ausente	7	53,8%	30	75,0%	36	73,5%
Presente	3	23,1%	3	7,5%	4	8,2%
Rechazo	3	23,1%	7	17,5%	9	18,4%
<b>Frotis de heces (presencia de diarrea inflamatoria)</b>						
No	12	92,3%	35	87,5%	44	89,8%
Sí	1	7,7%	5	12,5%	5	10,2%

El **Cuadro 7** presenta algunos resultados de laboratorio encontrados en los pacientes a la hora de la primera carga viral positiva. Se omitieron los resultados del conteo de linfocitos CD4 y CD8, dado que solo en pocos de los casos había reporte de

ellos en fechas cercanas al hallazgo de la carga viral positiva y terminaba alterando la fiabilidad de los resultados.

**Leucocitos:** El grupo de individuos con BKV presenta una media de 6428 células/mL (con mínimo y máximo respectivo de 2140 células/mL y 15120 células/mL), mientras que en el grupo con carga viral positiva por CMV la media es de 85923 células/mL, que se encuentra en el rango entre 1223 células/mL y 34720 células/mL.

**Neutrófilos:** Para el grupo portador de BKV, la media se encuentra en 4461 células/mL, y se registra un mínimo de 300 células/mL y un máximo de 10840 células/mL. En los pacientes con CMV, el valor medio es de 6841 células/mL, y los valores de la población se encuentran entre 300 células/mL y 32290 células/mL.

**Linfocitos:** La agrupación de pacientes con BKV presenta una media de 1231 células/mL (con mínimo y máximo respectivo de 50 células/mL y 4000 células/mL), mientras que en el grupo con carga viral positiva por CMV la media es de 969 células/mL, que se encuentra en el rango entre 0 y 3422 células/mL.

**ALT:** Para este análisis de laboratorio, el grupo de participantes con BKV presentaron una media de 39,8 UI/L, con un valor mínimo de 6 UI/L y un valor máximo de 74 UI/L. Mientras tanto, el grupo de pacientes con CMV presentó un valor medio de 24,7 UI/L, y los valores oscilaron entre 8 UI/L y 209 UI/L.

**AST:** Para los pacientes con BKV, la media se encuentra en 39,8 UI/L, y se registra un mínimo de 6 células/mL y un máximo de 298 UI/L. En el grupo portador de CMV, el valor medio es de 23,5 células/mL, y los valores de la población se encuentran entre 2 UI/L y 177 UI/L.

**Creatinina:** Se presenta un valor medio de 1,9 mg/dL, que en el total de los individuos con la carga viral positiva está entre 1,0 mg/dL y 4,7 mg/dL, en el grupo de pacientes con BKV. En cambio, en la agrupación de pacientes con CMV, la media está en 2,5 mg/dL, con valores entre 0,7 mg/dL y 9,9 mg/dL.

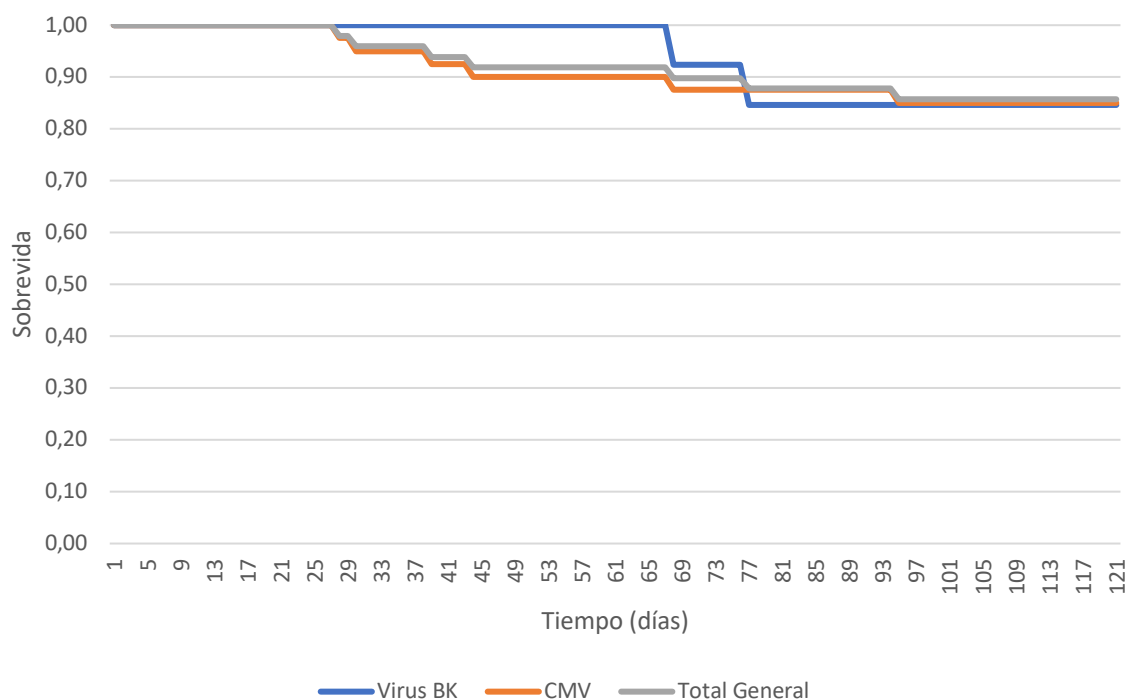
Aclaramiento de creatinina: La media en el grupo de pacientes con BKV fue de 55 mL/min, con valores entre 12,6 mL/min y 113,5 mL/min. En el grupo de pacientes con CMV fue de 45,5 mL/min, oscilando entre 4,7 mL/min y 105,9 mL/min.

**Cuadro 7.** Resultados de pruebas de laboratorio efectuadas a los pacientes recipientes de un injerto renal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.

Medida	Leucocitos (cel/mL)	Neutrófilos (cel/mL)	Linfocitos (cel/mL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Creat (mg/dL)	CrCl (mL/min)
<b>VBK +</b>							
N	13	13	13	13	13	13	13
Media	6.428	4.461	1.231	23,5	39,8	1,9	55,0
Desviación estándar	3.959	3.163	1.118	16,7	78,1	1,1	29,1
Mínimo	2.140	300	50	10,0	6,0	1,0	12,6
Máximo	15.120	10.840	4.000	74,0	298,0	4,7	113,5
P25	3.970	1.810	415	14,0	11,0	1,2	38,2
P50	5.790	4.600	850	19,0	16,0	1,5	59,8
P75	7.115	5.560	2.025	27,0	29,0	2,0	65,0
<b>CMV+</b>							
N	40	40	40	40	40	40	40
Media	8.592	6.841	969	24,7	23,5	2,5	45,5
Desviación estándar	5.779	5.327	857	31,1	28,3	2,2	25,0
Mínimo	1.223	300	0	8,0	2,0	0,7	4,7
Máximo	34.720	32.290	3.422	209,0	177,0	9,9	105,9
P25	4.945	3.730	260	14,0	11,0	1,3	23,1
P50	6.930	5.668	785	19,0	15,5	1,6	45,8
P75	10.583	8.421	1.475	28,3	28,3	2,9	60,3
<b>Total General</b>							
N	49	49	49	49	49	49	49
Media	8.162	6.391	1.016	24,6	28,4	2,4	48,2
Desviación estándar	5.501	5.008	931	29,2	47,0	2,0	26,5
Mínimo	1.223	300	0	8,0	2,0	0,7	4,7
Máximo	34.720	32.290	4.000	209,0	298,0	9,9	113,5
P25	4.750	3.315	305	14,0	11,0	1,3	29,8
P50	6.700	5.500	700	19,0	16,0	1,6	46,1
P75	10.035	7.735	1.511	27,0	29,0	2,4	65,0

En la **figura 3** se presenta la sobrevida de los pacientes con ambas patologías. De los cuatro pacientes con las dos infecciones, solo uno falleció, que se ve reflejado con la caída de las dos curvas al mismo tiempo. El paciente con CMV que falleció más tempranamente lo hizo a los 29 días tras el trasplante y más tardíamente a los 93 días postrasplante. Por su parte, la persona con BKV que falleció más pronto fue a los 69 días, y el que más tiempo sobrevivió falleció a los 79 días.

**Figura 3.** Sobrevida de los pacientes recipientes de un injertorenal, con carga viral positiva por BKV o CMV, entre los años 2014 y 2018.



## CAPÍTULO 7

### DISCUSIÓN

Para la selección de los pacientes que se incluirían en el estudio, se tomó en cuenta cualquier nivel de carga viral que estuviera por encima de lo mínimo detectado por el equipo del Hospital México en los primeros seis meses tras el trasplante renal, esto por la alta sensibilidad de la prueba para detectar rastros moleculares de los virus. Estos pacientes serían considerados infectados, aunque posteriormente sus cargas virales sean indetectables.

La **figura 2** hace de nuestro conocimiento que en este lapso las infecciones por CMV en los primeros seis meses post trasplante renal son alrededor de tres veces más frecuentes con respecto a las infecciones por BKV. Estos datos no son comparables con otros estudios, pues no se encontró datos que comparen estas dos infecciones virales.

El **cuadro 2** permite obtener la incidencia acumulada de ambas enfermedades. Conociendo que la cantidad de trasplantes renales en el Hospital México entre el 2014 y el 2018 fue de 216, y siendo la fórmula en este caso la proporción de pacientes infectados respecto al total de trasplantados, la incidencia acumulada de infección por CMV en los primeros seis meses post trasplante renal en el Hospital México sería de  $40/216 = 0,1852 = 18,52\%$  en cinco años y la incidencia acumulada de infección por BKV en los primeros seis meses post trasplante renal en el Hospital México sería de  $13/216 = 0,0602 = 6,02\%$  en cinco años. Como se mencionó en capítulos atrás, en la epidemiología mundial, la frecuencia de infección por CMV en trasplantados renales puede estar entre  $8\%^6$  y  $32\%^{18}$ , y la progresión de viruria a viremia por BKV ocurre en 10 a 15% de los pacientes con trasplante de riñón. En comparación con otras partes del mundo, nuestra incidencia de infección por CMV está dentro del rango reportado, pero es menor para BKV.



Del **cuadro 2** también se puede derivar que la edad a la que se realiza el trasplante renal no parece jugar un papel importante en la infección por alguno de los virus, pues se mantuvo similar en ambos grupos.

El **cuadro 3** nos da detalles respecto al género de las personas incluidas en el estudio. En ambos casos el número de pacientes del sexo masculino supera al de mujeres, en el caso del BKV casi un 550% y en el del CMV un 50%. Sin embargo, no estamos contando con la proporción de los géneros en el total de pacientes trasplantados, así que sería apresurado concluir que el género influye en la probabilidad de adquirir alguna de las infecciones.

En relación con los medicamentos inmunosupresores utilizados a la hora del diagnóstico (**cuadro 3**), el esquema que se inicia en el Hospital México en el momento del trasplante consiste en MMF, tacrolimus y prednisona a dosis bajas a moderadas, que es lo que se ve reflejado en las cifras tan altas de uso y es lo que se recomienda en las guías<sup>16</sup>. El tacrolimus es de los medicamentos que más efectos secundarios presenta; por esta razón tiene menor porcentaje de uso y eleva el uso de otros inmunosupresores, como la ciclosporina A. En ese momento el agente inductor de preferencia en el Hospital México era la timoglobulina; de hecho, se logró observar que solo un paciente de los que se incluyó en el estudio fue inducido con basiliximab. Las guías recomiendan el uso de IL2-RA (como el basiliximab o el daclizumab) antes de agentes depletantes de linfocitos (como la timoglobulina) a menos que el paciente tenga alto riesgo inmunológico<sup>16</sup>; no obstante en un estudio se vio que el uso de timoglobulina aumentaba la incidencia de infecciones, en particular CMV<sup>23</sup>. Esto es un factor que puede influir, pero no se han realizado estudios al respecto en nuestro medio.

Como se observa en el **cuadro 3**, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son comorbilidades frecuentes en nuestra población (y a nivel mundial), por ello no es de sorprender que también sean las más prevalentes en el subgrupo de trasplantados renales.

En lo que respecta a la mortalidad (**cuadro 3**), en ambos grupos se alcanzó alrededor del 15%. Es probable que el diagnóstico e inicio de tratamiento temprano ha evitado la progresión de la infección a una infección clínicamente significativa. No tenemos estudios a nivel nacional o internacional conocidos respecto a la mortalidad por cualquiera de los dos virus en esta población y en este intervalo, por lo que son datos inéditos.

La interpretación de los días post trasplante renal que pasaron antes de encontrar una carga viral positiva (**cuadro 4**) es mejor estudiarla desde el punto de vista de los percentilos, ya que hubo mucha variación y la desviación estándar dice que el rango es muy extenso como para tomar una decisión. En el grupo de CMV, ya la mitad de los pacientes tenían carga viral detectada a los 52 días, a diferencia del grupo con BKV, que parecen distribuirse más uniformemente. No tenemos datos al respecto en el país, pero puede teorizarse las causas de infección temprana de CMV según lo discutido previamente.

En cuanto a la carga viral inicial (**cuadro 5**), los datos son muy heterogéneos, lo cual se refleja en las desviaciones estándar, que son muy amplias. Hay cargas virales muy pequeñas, que los médicos tratantes preferían solo observar y controlar, y en la consulta subsecuente (por lo general un mes) ya aparecían resultados negativos. Si las cargas virales eran más altas, se daba tratamiento antiviral (en el caso del CMV) o se hacía cambios en la terapia inmunosupresora (específicamente para BKV). Se puede resaltar que al menos la mitad de los pacientes con CMV inician con cargas virales bajas, mientras que en el grupo de BKV los niveles suelen ser más elevados desde el principio.

Es importante observar los niveles de cargas virales promedio tanto en pacientes vivos como en los que fallecieron. En el grupo de los pacientes portadores de CMV, el promedio de carga viral para los pacientes vivos fue de 77331 copias/mL, mientras que en los fallecidos fue de 395460 copias/mL. Para los pacientes con cargas virales positivas para BKV, el promedio de estas en los supervivientes era de 34093

copias/mL, y para los que murieron 61707 copias/mL. Como se mencionó antes, factores como la dispersión de los valores y el tamaño de la muestra van a influir en el promedio, pero al menos, en lo que concierne a este estudio, los valores de carga viral de los individuos fallecidos portadores de los virus son mayores en relación con los valores de los supervivientes al sobrepasar los seis meses tras el trasplante.

En el presente estudio (**cuadro 6**), apenas alrededor de un 23% de los pacientes presentan un ultrasonido Doppler renal con datos de rechazo del injerto, independientemente de la infección que presentara. Este dato puede estar subestimado, debido a que hubo pacientes a quienes no se les realizó ultrasonido y por ende no se conoce una verdadera incidencia de rechazo renal diagnosticado por este medio.

El ultrasonido puede orientar al diagnóstico de rechazo, pero depende de diferentes variables como la posición del injerto, calidad del transductor y la experiencia del operador. La histología (**cuadro 6**) permite dejar en firme el diagnóstico o rechazarlo. En este estudio se encontró que, para el grupo de pacientes con cargas virales positivas para BKV, el 23% presenta cambios en el injerto por el virus y un 23% presentaba datos de rechazo, mientras que en el grupo de individuos infectados con CMV, solo un 7,5% presentaba cambios sugestivos de enfermedad renal por el virus y 17,5% de los casos tenían datos de rechazo. Las diferencias porcentuales dentro de cada grupo se podrían explicar por la probabilidad de que el rechazo no tenga su génesis en una infección del injerto. En nuestro país solo se cuenta con un estudio al respecto, donde solamente el 10,3% de las biopsias eran positivas por BKV.<sup>9</sup> A diferencia de dicho estudio, en el presente sí había posibilidad de realizar el estudio molecular en sangre a todos los pacientes; esto es probable que permita que se seleccione a los pacientes a quienes se les realiza biopsia, con base en la carga viral, y que las probabilidades de encontrar BKVN, aumenten.

El **cuadro 6** evidencia que realmente fueron pocos los sujetos que presentaron diarrea inflamatoria. El BKV rara vez hace manifestaciones extrarrenales, así que este

estudio se enfocaba más en CMV. La diarrea inflamatoria que presentaron los pacientes finalmente se atribuyó a otras causas diferentes de la infección por el virus.

En cuanto a los datos de laboratorio (**cuadro 7**), el leucograma no presenta tendencias de recuentos celulares muy elevados o muy bajos; de hecho el promedio se encuentra dentro del rango considerado normal. De igual manera, las transaminasas se encontraron en su gran mayoría dentro de lo considerado normal; y es que no hubo afectación hepática en ninguno de los pacientes en el tiempo en que se estudiaron por la infección viral. En promedio, los niveles de creatinina al momento del diagnóstico se encuentran por arriba de lo deseable. Los cambios en la concentración y la recuperación de niveles óptimos no se evalúan. Asimismo, el aclaramiento de creatinina de los pacientes varía desde niveles óptimos hasta niveles críticos, y en ambos grupos se mantienen entre 45-55 mL/min. En esta categoría hay que tomar en cuenta que la edad y el sexo biológico influyen en la depuración de la creatinina, por mencionar algunas variables.

Ya se mencionó la mortalidad que arroja el presente estudio, que en ambas infecciones fue de alrededor del 15%. Siendo esto así, la **figura 3** solo viene a confirmar los datos: 180 días después del trasplante, y tras una infección por BKV y/o CMV, el 85% de los pacientes sobrevivieron. Los datos también indican que el total de la mortalidad se presentó dentro de los primeros 100 días tras la infección por cualquiera de los virus. La aparición de una nueva infección, persistencia de la enfermedad o mortalidad por alguno de los virus tras 180 días se escapa de los objetivos de este estudio y por ende no se reporta.

## CAPÍTULO 8

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio permite conocer la epidemiología y la mortalidad de los pacientes trasplantados renales que presentaron a mediano plazo (hasta 180 días) una infección por CMV y/o BKV en un período de cinco años en el Hospital México.

Tomando en cuenta que todos los pacientes cumplen con estas características, entre los datos que más sobresalen se encuentran los siguientes:

- Las infecciones por CMV fueron alrededor de tres veces más frecuentes respecto a las infecciones por BKV.
- La incidencia acumulada de infección por CMV fue de 18,52% en cinco años y la de infección por BKV fue de 6,02% en cinco años.
- La edad a la que se realiza el trasplante renal no parece ser influyente en relación con la probabilidad de una infección por CMV o BKV.
- La combinación de tacrolimus, MMF y prednisolona es el esquema de fármacos inmunosupresores más frecuente a la hora de encontrarse una infección por CMV o BKV.
- La mortalidad en pacientes infectados por CMV y/o BKV ronda el 15% en ambos grupos.
- En promedio, la infección por CMV se presenta a los 75 días, mientras que la infección por BKV tiene una media de 104 días.
- La mayor proporción de pacientes con CMV presenta la infección en forma temprana, mientras que los pacientes infectados por BKV se presentan en forma más gradual.
- El promedio de carga viral al momento de la detección de carga viral positiva por CMV fue de 70739 copias/mL, y por BKV de 38431 copias/mL.

- En el grupo de los pacientes portadores de CMV, el promedio de carga viral para los pacientes vivos fue de 77331 copias/mL, mientras que en los fallecidos fue de 395460 copias/mL.
- Para los pacientes con cargas virales positivas para BKV, el promedio de estas en los supervivientes era de 34093 copias/mL, y para los que murieron 61707 copias/mL.
- Al menos un 23% de los pacientes infectados con CMV y/o BKV tienen ultrasonidos con cambios sugestivos de rechazo de injerto.
- Al menos un 46% de pacientes infectados por BKV y un 25% de individuos portadores de CMV presentan alteraciones en la biopsia renal, ya sea cambios compatibles con infección o rechazo.
- En promedio, no hubo trastornos en el leucograma (leucocitos, neutrófilos, linfocitos) ni en las transaminasas al inicio de una infección por CMV y/o BKV.
- En promedio, ya hay algún grado de deterioro de la función renal a la hora de detectarse una infección por CMV y/o BKV.
- La muerte de individuos infectados por alguno de los dos virus se da antes de los 100 días tras el hallazgo de la carga viral positiva.

Apenas se tienen datos de un corto período en un solo centro médico, aunque se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaban criterios para ser excluidos. Es recomendable hacer estudios con la misma metodología en los otros centros de salud que realizan trasplante renal para lograr tener estadísticas nacionales que sirvan para mejorar la calidad de atención del paciente, prevenir las infecciones por estos virus y disminuir la mortalidad una vez que el paciente se infecte.

La mayoría de los trasplantes renales se realizan en hospitales de la CCSS, principalmente debido a los altísimos costos de uno de estos procedimientos, que

incluye las consultas y estudios previos al trasplante, el trasplante propiamente y las citas y medicamentos inmunosupresores posteriores al trasplante; esto sin contar los internamientos por complicaciones. Con la migración en la institución del expediente físico al expediente digital, en algún momento se logrará tener todos los estudios de gabinete registrados dentro del expediente del paciente, evitando así pérdidas de información.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
2. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(1):17088. doi:10.1038/nrdp.2017.88
3. García-García G, Harden P, Chapman J, representación del World Kidney Day Steering Committee E, Pkt L. El papel global del trasplante renal. *Hosp Sidney Nefrol.* 2012;32(1):1-6. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.11333
4. Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function. *Nephrology.* 2018;23:31-37. doi:10.1111/nep.13285
5. Park SB, Kwak JH, Lee KT, et al. Polyoma Virus-Associated Nephropathy and Concurrent Cytomegalovirus Infection in the Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(7):2059-2061. doi:10.1016/j.transproceed.2006.06.107
6. Boza Cordero R. Citomegalovirus: De La Infección Neonatal a Las Infecciones En Pacientes Trasplantados Y De La Citomegalia a La Biología Molecular. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD.* 2011;2(7):5-23. doi:10.15517/rc\_ucr-hsjd.v2i7.6500
7. Sánchez Fructuoso AI. Infección por virus BK en el trasplante renal: actualización. *Nefrol Sup Ext.* 2018;9(2):17-27.
8. Sharma R, Tzetzio S, Patel S, Zachariah M, Sharma S, Melendy T. Bk virus in kidney transplant: Current concepts, recent advances, and future directions. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(4):377-384. doi:10.6002/ect.2016.0030
9. Avellán Boza M. Perfil epidemiológico de pacientes trasplantados de riñón con citología urinaria por virus BK positiva en el servicio de nefrología del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia en el período comprendido entre



- febrero 2013 y junio 2014. (Tesis de posgrado). *Univ ersidad Costa Rica*. 2014.
10. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(13):1294-1304. doi:10.1001/jama.2019.14745
  11. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
  12. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):866-879. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.031
  13. Barry J. Renal transplantation in 2016. *Indian J Urol*. 2016;32(3):175. doi:10.4103/0970-1591.185099
  14. Barry JM. Renal transplant-recipient surgery. *BJU Int*. 2007;99(3):701-717. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06785.x
  15. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. doi:10.1056/NEJMra033540
  16. Bromberg JS, Fairchild RL, Feng S, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 3):S1-S157. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02283\_3.x
  17. Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A practical review of cytomegalovirus in gastroenterology and hepatology. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/6156581
  18. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*. 2015;70(7):515-523. doi:10.6061/clinics/2015(07)09
  19. Ljungman M et al. Definitions of CMV infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87-91. doi:10.1093/cid/ciw668
  20. Requião-Moura LR, deMatos AC ristin. C, Pacheco-Silva A. Cytomegalovirus

infection in renal transplantation: clinical aspects, management and the perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):142-148. doi:10.1590/S1679-45082015RW3175

21. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *J Infect*. 2014;68(SUPPL1):S2-S8. doi:10.1016/j.jinf.2013.09.009
22. Boothpur R, Brennan DC. Human polyoma viruses and disease with emphasis on clinical BK and JC. *J Clin Virol*. 2010;47(4):306-312. doi:10.1016/j.jcv.2009.12.006
23. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine a in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;75(6):844-851. doi:10.1097/01.TP.0000056635.59888.EF